

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-44602

(P2000-44602A)

(43) 公開日 平成12年2月15日 (2000.2.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 8 B 37/00		C 0 8 B 37/00	H 4 B 0 1 7
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 B 0 1 8
2/52		2/38	F 4 C 0 8 6
2/38		A 6 1 K 31/725	A C L 4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/725	A C L		A D Z 4 C 0 9 0
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-217282
(22) 出願日 平成10年7月31日 (1998.7.31)

(71) 出願人 591038141
實酒造株式会社
京都府京都市伏見区竹中町609番地
(72) 発明者 酒井 武
青森県弘前市大字在府町82番地4 實酒造
株式会社バイオ弘前研究所内
(72) 発明者 木村 ひとみ
青森県弘前市大字在府町82番地4 實酒造
株式会社バイオ弘前研究所内
(74) 代理人 100059694
弁理士 安達 光雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗細菌剤

(57) 【要約】

【課題】 フコイダンの抗菌作用を利用した医薬・食品又は飲料を提供する。

【解決手段】 フコイダン及び／又はその分解物を有効成分として含有することを特徴とする抗細菌剤、フコイダン及び／又はその分解物を含有、添加及び／又は希釈してなる抗細菌用食品又は飲料。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フコイダン及び／又はその分解物を有効成分として含有することを特徴とする抗細菌剤。

【請求項2】 抗ヘリコバクター・ピロリ剤である請求項1記載の抗細菌剤。

【請求項3】 フコイダン及び／又はその分解物を含有、添加及び／又は希釈してなる抗細菌用食品又は飲料。

【請求項4】 抗ヘリコバクター・ピロリ用食品又は飲料である請求項3記載の抗細菌用食品又は飲料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はフコイダンの抗細菌作用、特に抗ヘリコバクター・ピロリ作用を利用した医薬、食品又は飲料に関する。

【0002】

【従来の技術】フコイダンは褐藻類に含まれている硫酸化多糖の総称であり、硫酸化フコースを構成糖として含むものである。フコイダンの生理作用としては、がん増殖抑制活性、がん転移抑制活性、抗凝血活性、抗ウイルス活性等が知られており、医薬品としての様々な用途開発が期待されている。

【0003】本発明の技術分野に関連するものとして、例えばフコイダンを有効成分とする抗潰瘍剤、ヘリコバクター・ピロリの定着阻害剤（特開平7-138166号公報）や特定の理化学的性質を有するフコイダンオリゴ糖組成物を含有する抗真菌剤が報告されている（特開平7-215990号公報）。しかしながら、フコイダンそのものに抗細菌作用、特に抗ヘリコバクター・ピロリ作用を見出したという報告は未だなされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明はかかる従来技術の現状に鑑み創案されたものであり、その目的はフコイダンの抗菌作用、特に抗ヘリコバクター・ピロリ作用を利用した医薬・食品又は飲料を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らはかかる目的を達成するために鋭意検討した結果、フコイダンが高濃度において抗細菌作用、特にヘリコバクター・ピロリ増殖抑制作用を有することを見出し、本発明の完成に至った。

【0006】本発明を概説すれば、本発明の第1の発明は、フコイダン及び／又はその分解物を含有することを特徴とする抗細菌剤に関する。本発明の第2の発明はフコイダン及び／又はその分解物を含有、添加及び／又は希釈してなる抗細菌用食品又は飲料に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明においてフコイダンとは硫酸化フコースを構成糖として含み、抗細菌作用を有するものであれば、特に限定はない。例えばガゴメ昆布由来

の多糖類から調製したフコイダンは抗細菌作用を有し、グルクロン酸含有フコイダンとグルクロン酸非含有フコイダんに分離することができる。

【0008】グルクロン酸含有フコイダン及びグルクロン酸非含有フコイダンはガゴメ昆布からフコイダンを調製後、陰イオン交換樹脂、界面活性剤等を用いて分離される。ガゴメ昆布由来のグルクロン酸含有フコイダン及びグルクロン酸非含有フコイダンの存在比は約1:2であり、グルクロン酸含有フコイダンはフコース、マンノース、ガラクトース、グルクロン酸等を含み硫酸含量は約20%、グルクロン酸非含有フコイダンはフコースとガラクトースを含み、硫酸含量は約50%、分子量は両物質共に約20万を中心に分布している（第18回糖質シンポジウム要旨集、第159頁、1996年）。

【0009】例えばガゴメ昆布から調製したフコイダン溶液をDEAE-Sepharose Fast Flowカラムにアプライ後、NaCl含有緩衝液にて濃度勾配法により溶出させることにより、グルクロン酸含有フコイダンとグルクロン酸非含有フコイダんに分離することができる。図1にその1例を示す。すなわち図1はグルクロン酸含有フコイダンとグルクロン酸非含有フコイダンの分離を示す図であり、図中前ピークがグルクロン酸含有フコイダン、後ピークがグルクロン酸非含有フコイダンである。

【0010】また、本発明におけるフコイダンの分解物は、酵素学的方法、化学的方法、物理的方法等の公知の方法にて調製し、目的の抗細菌作用を有する分解物を選択し、使用することができる。

【0011】本発明の抗細菌剤はフコイダン及び／又はその分解物を有効成分とし、これを公知の医薬用担体と組合せ製剤化すれば製造することができる。当該製剤の製造は一般的には、フコイダン及び／又はその分解物を薬学的に許容できる液状又は固体状の担体と配合し、かつ必要に応じて溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤、通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤とすることができる。またこれを使用前に適当な担体の添加によって液状となし得る乾燥品とすることができる。

【0012】医薬用担体は、上記投与形態及び剤型に応じて選択することができ、経口剤の場合は、例えばデンブアン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩等が利用される。また経口剤の調製に当っては、更に結合剤、崩壊剤、界面活性剤、潤沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を配合することもできる。

【0013】一方、非経口剤の場合は、常法に従い本発明の有効成分であるフコイダン及び／又はその分解物を希釈剤としての注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ

油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等に溶解しない懸濁させ、必要に応じ、殺菌剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えることにより調製される。

【0014】本発明の抗細菌剤は、製剤形態に応じた適当な投与経路で投与される。投与方法も特に限定はなく、内用、外用及び注射によることができる。注射剤は、例えば静脈内、筋肉内、皮下、皮内等に投与し得、外用剤には座剤等も包含される。

【0015】抗細菌剤としての投与量は、その製剤形態、投与方法、使用目的及びこれに適用される患者の年齢、体重、症状によって適宜設定され、一定ではないが一般には製剤中に含有されるフコイダン及び／又はその分解物の量が成人1日当り10～2000mg/kgである。もちろん投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、あるいは範囲を超えて必要な場合もある。本発明の薬剤はそのまま経口投与するほか、任意の飲食品に添加して日常的に摂取させることもできる。またフコイダンを抗細菌用飲食品の原料として用いても良い。またエタノール、グリシン、酢酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリセリン脂肪酸エステル、食塩、EDTA等の他の抗菌性物質と組合せて使用しても良い。

【0016】本発明の抗細菌剤はグラム陽性細菌、グラム陰性細菌に抗菌作用を示すが、特に本発明の抗細菌剤は胃潰瘍の原因菌とされているヘリコバクター・ピロリに抗菌作用を示し、本発明の抗細菌剤は抗ヘリコバクター・ピロリ剤として特に有用である。

【0017】従来、フコイダンはヘリコバクター・ピロリの胃粘膜下への定着を阻害する物質として知られているが(特開平7-138166号公報)、本発明者らはフコイダンが高濃度においてヘリコバクター・ピロリの増殖を抑制し、抗菌作用を示すことを見出した。

【0018】本発明の抗細菌用食品又は飲料はフコイダン及び／又はその分解物を含有、添加及び／又は希釈してなるものであり、その抗細菌作用により、フコイダン及び／又はその分解物に感受性を示す細菌性感染症の症状改善、予防に極めて有用である。特に本発明の抗細菌用食品又は飲料はそのヘリコバクター・ピロリ増殖抑制作用により、抗ヘリコバクター・ピロリ用食品又は飲料として有用である。

【0019】本発明の食品又は飲料の製造法は、特に限定はないが、調理、加工及び一般に用いられている食品又は飲料の製造法による製造を挙げることができ、製造された食品又は飲料にフコイダン及び／又はその分解物が有効成分として含有、添加及び／又は希釈されていれば良い。

【0020】本発明の食品又は飲料とは、特に限定はないが、例えば穀物加工品(小麦粉加工品、デンプン類加工品、プレミックス加工品、麺類、マカロニ類、パン

類、あん類、そば類、麩、ビーフン、はるさめ、包装餅等)、油脂加工品(可塑性油脂、てんぷら油、サラダ油、マヨネーズ類、ドレッシング等)、大豆加工品(豆腐類、味噌、納豆等)、食肉加工品(ハム、ベーコン、プレスハム、ソーセージ等)、水産製品(冷凍すりみ、かまぼこ、ちくわ、はんぺん、さつま揚げ、つみれ、すじ、魚肉ハム、ソーセージ、かつお節、魚卵加工品、水産缶詰、つくだ煮等)、乳製品(原料乳、クリーム、ヨーグルト、バター、チーズ、練乳、粉乳、アイスクリーム等)、野菜・果実加工品(ペースト類、ジャム類、漬け物類、果実飲料、野菜飲料、ミックス飲料等)、菓子類(チョコレート、ビスケット類、菓子パン類、ケーキ、餅菓子、米菓類等)、アルコール飲料(日本酒、中国酒、ワイン、ウイスキー、焼酎、ウォッカ、ブランデー、ジン、ラム酒、ビール、清涼アルコール飲料、果実酒、リキュール等)、嗜好飲料(緑茶、紅茶、ウーロン茶、コーヒー、清涼飲料、乳酸飲料等)、調味料(しょうゆ、ソース、酢、みりん等)、缶詰・瓶詰め・袋詰め食品(牛飯、釜飯、赤飯、カレー、その他の各種調理済み食品)、半乾燥又は濃縮食品(レバーペースト、その他のスプレッド、そば・うどんの汁、濃縮スープ類)、乾燥食品(即席麺類、即席カレー、インスタントコーヒー、粉末ジュース、粉末スープ、即席味噌汁、調理済み食品、調理済み飲料、調理済みスープ等)、冷凍食品(すき焼き、茶碗蒸し、うなぎかば焼き、ハンバーグステーキ、シュウマイ、餃子、各種スティック、フルーツカクテル等)、固形食品、液体食品(スープ等)、香辛料類等の農産・林産加工品、畜産加工品、水産加工品等が挙げられる。

【0021】本発明の食品又は飲料としては、フコイダン及び／又はその分解物が含有、添加及び／又は希釈されており、その生理機能を発現するための必要量が含有されていれば特にその形状に限定は無く、タブレット状、顆粒状、カプセル状等の形状の経口的に摂取可能な形状物も包含する。

【0022】本発明に使用するフコイダン及び／又はその分解物はラットに1g/kgを経口単回投与しても死亡例は認められない。

【0023】

【実施例】以下、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの記載に何ら限定されるものではない。なお、実施例における%は重量%を意味する。

【0024】実施例1

(1) ガゴメ昆布を充分乾燥後、乾燥物20kgを自由粉碎機(奈良機械製作所製)により粉碎した。水道水900リットルに塩化カルシウム二水和物(日本曹達社製)7.3kgを溶解し、次にガゴメ昆布粉碎物20kgを混合した。液温12℃から液温90℃となるまで水蒸気吹込みにより40分間昇温させ、次いでかくはん下

90～95℃に1時間保温し、次いで冷却し、冷却物1100リットルを得た。次いで固液分離装置（ウエストファリアセパレーター社製CNA型）を用い、冷却物の固液分離を行い、約900リットルの固液分離上清液を調製した。固液分離上清液360リットルをダイセル社製FE10-FC-FUS0382（分画分子量3万）を用い、20リットルまで濃縮した。次いで水道水を20リットル加え、また20リットルまで濃縮するという操作を5回繰り返し、脱塩処理を行い、ガゴメ昆布由来の抽出液25リットルを調製した。該溶液1リットルを凍結乾燥し、フコイダン乾燥物13gを得た。

【0025】（2）実施例1-（1）記載の抽出液1.4リットルを、0.2M CaCl₂含有20mM酢酸緩衝液、pH6で透析し、透析内液を得た。DEAE-Sephacrose Fast Flowカラム（φ14cm×45.5cm）を同緩衝液にて平衡化し、透析内液をアプライ後、同緩衝液で洗い、2M NaCl含有同緩衝液にて濃度勾配法により溶出させた。フェノール硫酸法及びカルバゾール硫酸法にて、総糖含量及びウロン酸含量を求め、溶出順にA画分（グルクロン酸含有フコイダン）、B画分及びC画分（グルクロン酸非含有フコイダン）を得た。これらを蒸留水に対して透析し、各画分を調製した。

表 1

被 検 試 料	培 養 日 数				
	0	1	2	4	6
フコイダン乾燥物	4.4	3.0>	3.0>	3.0>	4.6
A画分	4.4	3.0>	3.0>	-	-
B画分	4.4	3.0>	3.0>	3.0>	4.9
C画分	4.4	3.0>	4.0	6.7	6.5
対照（水）	4.4	4.5	5.0	7.1	8.6

【0029】

【発明の効果】本発明により天然物由来の抗細菌剤であるフコイダン及び／又はその分解物を有効成分とする、胃腸の健康維持に有用な抗細菌剤、特に抗ヘリコバクター・ピロリ剤が提供される。また本発明によりフコイダン及び／又はその分解物の有効濃度を含有、添加及び／※50

* 【0026】実施例2

抗菌作用の測定は、被検菌に対する増殖抑制効果を指標に行った。すなわち、一定濃度の被検試料を含む液体培地に被検菌を一定量添加した試験菌液を調製し、1～6日培養後の生菌数を比較することにより行った。まず、5%ウシ胎児血清（FCS：ICN社製）添加BHIプロス培地（pH7.3：デフコ社製）に、一定濃度の被検試料を加え、2ⁿ連続希釈を行った。それに5%FCS添加BHIプロス培地で37℃、4日間前培養を行った菌液を1×10⁴細胞/mlになるように接種し、培養は嫌気培養ジャー（BBL社製）で、Campy Pak（BBL社製）を用い、37℃で行った。

【0027】各培養時間ごとの生菌数の測定は、培養液を適宜希釈し表面塗抹培養法により行った。なお、それぞれの菌株の菌数測定に当っては5%FCS添加BHI寒天培地を使用した。各培養時間での測定した菌数は、CFU（colony forming units）/mlとして常用対数値で表示した。下記表1に各試料（781ppm）のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を示す。表1からわかるように、各フコイダンはヘリコバクター・ピロリに抗菌作用を示した。

【0028】

【表1】

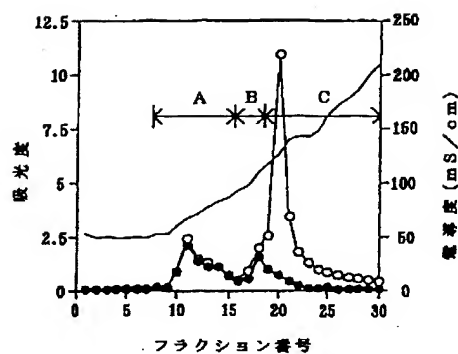
※又は希釈してなる抗細菌用食品又は飲料、特に抗ヘリコバクター・ピロリ用食品又は飲料が提供され、該食品又は飲料は胃腸の健康維持に有用な機能性食品又は飲料として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】グルクロン酸含有フコイダンとグルクロン酸非

含有フコイダンの分離を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 K 31/725	AD Z	A 6 1 K 35/80	Z
// A 6 1 K 35/80		A 2 3 L 2/00	F
(72)発明者 片山 薫		Fターム(参考)	4B017 LC03 LE10 LG18 LK13 LP01
青森県弘前市大字在府町82番地4 寶酒造			4B018 MS06 MS11
株式会社バイオ弘前研究所内			4C086 AA01 AA02 EA26 GA17 MA01
(72)発明者 加藤 郁之進			MA04 MA16 MA52 NA14 ZA68
滋賀県大津市瀬田3丁目4番1号 寶酒造			ZB35
株式会社中央研究所内			4C088 AA13 AC15 BA12 MA01 MA16
			MA52 NA14 ZA68 ZB35
			4C090 AA08 AA09 BA61 BA64 BB11
			BC06 DA09 DA23 DA27